

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Mestrado Integrado em Medicina

---

---

# **Incidência de hipogonadismo numa população de doentes com infecção VIH e sua caracterização**

---

---

Autor: Joana Gonçalves Serôdio

Orientador: Ana Patrícia Vicente Reinas

Co-orientador: Carlos Alberto da Silva e Vasconcelos

Contacto telefónico: (+351) 938131859

Correio electrónico: joana.g.serodio@gmail.com

Porto

2011/2012

# **Incidência de hipogonadismo numa população de doentes com infecção VIH e sua caracterização**

Autor: Joana Gonçalves Serôdio

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADO – Antidiabéticos orais

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controlo e Prevenção de Doenças)

CV - Cardiovascular

DE – Disfunção erétil

DM – Diabetes *mellitus*

ECLIA – Electrochemiluminescence immunoassay (imunoensaio por electroquimioluminescência)

FSH – Follicle-stimulating hormone (hormona folículo-estimulante)

HHG – Hipotálamo-hipófise-gónada

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HSA-CHP – Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

HTA – Hipertensão arterial

IC – Intervalo de confiança

IE – Inibidores de entrada

II – Inibidores da Integrase

IMC – Índice de massa corporal

IR – Intervalo de referência

LH – Luteinizing hormone (hormona luteinizante)

NRTI – Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa)

NNRTI – Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa)

PI – Protease inhibitors (inibidores da protease)

PRL - Prolactina

RIA – Radioimmunoassay (radioimunoensaio)

SHBG – Sex hormone-binding globuline (globulina de ligação às hormonas sexuais)

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TARV – Terapêutica antirretrovírica

TL – Testosterona livre

TT – Testosterona total

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT .....	2
INTRODUÇÃO.....	4
Vírus da Imunodeficiência humana e epidemiologia .....	4
Hipogonadismo .....	4
Hipogonadismo e VIH.....	4
Clínica e diagnóstico.....	6
Pertinência e objectivos .....	7
MÉTODOS .....	8
Seleccção da amostra, dados e definições .....	8
Diagnóstico e classificação do hipogonadismo .....	9
Ética .....	9
Análise Estatística.....	10
RESULTADOS .....	11
DISCUSSÃO .....	17
CONCLUSÃO .....	21
AGRADECIMENTOS.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXO	

## RESUMO

**INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS:** Estudos mostram que o hipogonadismo é mais frequente em homens com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) do que na população em geral, não havendo, contudo, dados referentes a Portugal. Com o presente trabalho pretendeu-se determinar a incidência de hipogonadismo nos indivíduos VIH positivos seguidos em Consulta Externa da Unidade de Imunologia Clínica do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP), bem como a sua caracterização clínica.

**MÉTODOS:** Durante dois meses sequenciais, adultos do sexo masculino, seropositivos para o VIH, seguidos em ambulatório no HSA-CHP e sem diagnóstico prévio de hipogonadismo e/ou terapêutica com testosterona nos últimos 3 meses foram incluídos. Dosearam-se os níveis de testosterona total e livre, hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante e prolactina para o diagnóstico e classificação do hipogonadismo. Obtiveram-se dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos pela consulta do processo clínico e aplicou-se um questionário como complemento bem como pesquisa de sintomas sugestivos de hipogonadismo.

**RESULTADOS:** Sete (13,5%) dos 52 participantes tinham hipogonadismo, sendo 4 (57,1%) hipogonadotróficos. Quando comparados com o grupo eugonadal, apresentaram um índice de massa corporal superior ( $P=0,056$ ). Na mesma comparação não existiram diferenças no que respeita à sintomatologia do hipogonadismo, comorbilidades, duração da infecção, estadiamento e carga viral do VIH, contagens de CD4 e medicação extra terapêutica antirretrovírica. Da terapêutica antirretrovírica, apenas os inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa foram significativamente diferentes (100% vs. 51,3%;  $P=0,032$ ). Onze doentes (21,2%) tinham disfunção erétil. As testosteronas total e livre foram significativamente mais baixas nos indivíduos com a síndrome clínica.

**CONCLUSÃO:** Este estudo aponta para uma maior frequência do hipogonadismo nos indivíduos do sexo masculino com VIH. Um diagnóstico precoce é importante no sentido de melhorar a qualidade de vida do doente.

**PALAVRAS-CHAVE:** VIH, hipogonadismo, homem, testosterona, défice de androgénios

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND AIMS:** Research shows that hypogonadism occurs more frequently in males infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) than in the general population, although Portuguese data in this field is lacking. This study aims to determine the incidence of hypogonadism in HIV-positive men from Clinical Immunology Unit appointments at Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP), as well as its clinical features.

**METHODS:** HIV-infected adult males, followed as outpatients at HSA-CHP, without previous hypogonadism diagnosis and/or without testosterone therapy during the last 3 months were included in this two month study. Total and free testosterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, and prolactin were measured to diagnose and classify hypogonadism. Data about sociodemographic, clinical and laboratorial characteristics, as well as current medication was collected by consulting clinical records. A questionnaire was also applied to complement the study and to check for symptoms that suggest hypogonadism.

**RESULTS:** Seven of the 52 participants (13,5%) were diagnosed with hypogonadism with 4 (57,1%) being hypogonadotropic. When compared with the eugonadal group, their body mass index was higher ( $P=0,056$ ). There were no statistical differences between the two groups in regards to hypogonadism symptoms, comorbidities, duration of infection, staging and HIV viral load, CD4 cell count and extra antiretroviral medication. Of the antiretroviral therapy, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were the only antiretroviral class that was significantly different (100% vs. 51,3%;  $P=0,032$ ). Eleven men (21,2%) had erectile dysfunction. Both total and free testosterone levels were significantly lower in hypogonadal patients. Individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome had significantly higher ( $P=0,046$ ) total testosterone values.

**CONCLUSION:** Hypogonadism seems to be more frequent in HIV-infected males. An early diagnosis is important in order to improve their quality of life.

**KEYWORDS:** HIV, hypogonadism, testosterone, male, androgen deficiency

# INTRODUÇÃO

## **Vírus da Imunodeficiência humana e epidemiologia**

Em 2009, o número de pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) foi estimado em cerca de 33,3 milhões a nível mundial, independentemente do estadio da doença, tendo sido declarados, em Portugal, 39347 casos até ao final de 2010 [1].

De entre as diversas comorbilidades associadas ao VIH, foram demonstradas, ainda na era pré-Terapêutica Antirretrovírica (pré-TARV), várias alterações metabólicas nomeadamente dislipidemia, alterações da homeostasia óssea, disfunções dos eixos adrenais, tiroideus e gonadais destacando-se, neste último, o hipogonadismo.

## **Hipogonadismo**

O hipogonadismo no sexo masculino é definido como uma síndrome clínica que resulta da secreção inadequada de testosterona devido à ruptura de um ou mais níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gónada (HHG), sem tradução obrigatória na contagem de espermatozóides. De acordo com a sua etiopatogenia, classifica-se em hipogonadismo hipergonadotrófico ou primário (disfunção gonadal), e hipogonadismo hipogonadotrófico ou secundário (disfunção hipotalâmica-hipofisária). A testosterona encontra-se diminuída em ambos, sendo a diferenciação proporcionada pelas gonadotropinas - hormonas luteinizante (*luteinizing hormone* – LH) e folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone* – FSH) -, que se encontram aumentadas no primeiro tipo e normais ou diminuídas no segundo, apesar dos dois mecanismos poderem coexistir [2-4].

O défice de androgénios clássico, seja por alterações testiculares que reduzam a produção de testosterona ou por diminuição da secreção hipofisária de gonadotropinas, tem uma prevalência de cerca de 1:200 homens em idade adulta, apesar de se pensar que esta seja superior, uma vez que a sua expressão clínica é comumente subdiagnosticada [3, 5].

## **Hipogonadismo e VIH**

O hipogonadismo associado à infecção pelo VIH foi originalmente descrito na era pré-TARV dos anos 80 com uma prevalência de 29-50% em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), aparecendo mais comumente em estadios avançados da infecção, e muitas vezes confundido com a síndrome consumptiva [6-10]. Determinados autores sugeriram uma relação temporal entre o

hipogonadismo e esta última [11]. Não obstante, Laudat *et al* demonstraram uma prevalência de hipogonadismo aumentada em doentes estadiados como assintomáticos segundo a classificação CDC pré-1993, o que contraria a restrição da patologia a estadios de VIH avançados [12].

Com o advento da TARV, a sua prevalência parece ter diminuído, estimulando-se valores entre 3,7 e 25% [13-18], apesar de alguns estudos sugerirem taxas que atingem os 60% [19-21]. No entanto, apesar da introdução revolucionária da terapêutica ter diminuído a prevalência desta disfunção endócrina, como resultado da melhoria do estado clínico geral e, possivelmente, pela interacção nos eixos metabólicos das hormonas esteróides, esta mantém-se superior quando comparada à população seronegativa para o VIH [5, 22].

A etiologia do hipogonadismo nesta população permanece por esclarecer, sendo defendida como multifactorial. Na era pré-TARV, o mau controlo da virémia e gestão das infecções oportunistas, bem como das patologias malignas associadas à infecção apresentavam um papel preponderante, determinando pior estado geral. Também a má nutrição e doenças crónicas eram contributos, pela disfunção que impõem no eixo HHG. Além disso, o próprio vírus é proposto como interferente directo e indirecto, através de citocinas, nos órgãos componentes do eixo em questão [4, 14, 15, 23-28]. Com a introdução da TARV, a prevalência aumentada do hipogonadismo é atribuída maioritariamente aos efeitos da inflamação sistémica continua no eixo HHG. De facto, verifica-se que, mesmo em contexto de virémia suprimida, é mantido algum grau de inflamação e disfunção imunitária [23].

Existem ainda outros factores que podem causar hipogonadismo, constituindo, por isso, factores confundidores importantes na percepção etiológica desta disfunção no doente com VIH. Estão incluídos a doença severa aguda, a co-infecção com o vírus da hepatite C (VHC) ou a cirrose hepática seronegativa, consumo de esteróides anabólicos, álcool e drogas ilícitas. Medicação como a metadona, acetato de megestrol, corticóides e cetoconazole em altas doses podem diminuir os níveis de testosterona, e alguns fármacos psicotrópicos como a fenotiazina podem aumentar a prolactina, ambos conduzindo ao hipogonadismo [2, 4, 15, 25, 26, 28]. Outros, como os  $\beta$ -bloqueadores, têm efeito oposto, podendo contribuir para um subdiagnóstico [29].

Alguns antirretrovíricos, nomeadamente do grupo dos inibidores da protease (*protease inhibitors* - PI) têm sido implicados pela lipodistrofia a que estão associados e consequente diminuição dos níveis de testosterona pela conversão em estradiol nos tecidos adiposos [4]. Contudo, não existe consenso na literatura, havendo autores que advogam um aumento nos níveis de testosterona provocado pela TARV [13], incluindo os PI [30], e outros a ausência de qualquer associação [14, 16, 18, 19, 21].



## **Clínica e diagnóstico**

A maioria da testosterona circula no sangue ligada à albumina e à globulina de ligação às hormonas sexuais (*sex hormone-binding globuline* - SHBG), com baixa e alta afinidade, respectivamente, circulando apenas 0,5-3% na forma livre [2].

As manifestações clínicas (tabela I) de défice de androgénios nos homens variam em função da gravidade, idade de início e duração do processo. Na população geral, o diagnóstico é geralmente realizado pela suspeição clínica necessariamente elevada e confirmação laboratorial através do doseamento da testosterona total (TT) [2, 3]. No entanto, a maioria dos sintomas são inespecíficos e comuns, sobrepondo-se mesmo aos da síndrome depressiva e patologias crónicas, e os sinais considerados mais clássicos como a atrofia testicular, alteração do crescimento dos folículos pilosos e ginecomastia podem ser muito subtis ou mesmo ausentes [31, 32].

**Tabela I** – Sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo no homem adulto [2]

Sinais e sintomas mais específicos	Sintomas e sinais mais inespecíficos
Diminuição da libido e da actividade sexual	Astenia
Diminuição do número de erecções espontâneas	Diminuição da motivação, auto-confiança e iniciativa
Mastalgia; ginecomastia	Humor depressivo, distímia
Diminuição pilosa nas zonas dependentes de androgénios	Diminuição da memória e da concentração
Volume testicular diminuído (principalmente se <5mL)	Alterações padrão do sono, sonolência diurna
Infertilidade; oligo/azoospermia	Anemia ligeira
Diminuição de estatura, fracturas patológicas, diminuição da densidade mineral óssea	Diminuição da força muscular
Afrontamentos, hipersudorese	Aumento da massa gorda e do índice de massa corporal (IMC)

No que diz respeito à colheita das amostras, esta deve ser matinal, coincidindo com o pico máximo hormonal da testosterona. A mesma não está recomendada durante doença aguda severa, pelo risco de sobrediagnóstico, já que ocorre uma diminuição transitória dos níveis de testosterona [2-5].

Existe uma elevação das concentrações de SHBG em diversas situações, nomeadamente com a idade avançada e a infecção por VIH, parecendo ocorrer um aumento superior a 50% nas concentrações desta globulina nos doentes VIH positivos *versus* seronegativos, quando ajustados para a idade [33, 34]. Como resultado, uma maior percentagem de testosterona irá ligar-se a esta proteína de ligação, levando a um aumento relativo dos níveis de TT e, consequentemente, a um subdiagnóstico do

hipogonadismo. Está então preconizado o doseamento da testosterona livre (TL) além da TT, aconselhando-se como método *gold-standard*, o de diálise de equilíbrio [2-4, 25, 27, 35].

No que diz respeito à classificação desta síndrome, grande parte dos estudos demonstra uma maior prevalência do hipogonadismo hipogonadotrófico, quando comparado com a etiologia primária [6, 7, 14, 17, 19, 36-38]. Assim sendo, o doseamento dos níveis de prolactina (PRL), além da FSH e LH, poderá ser importante para uma melhor determinação etiológica da patologia [2].

### **Pertinência e objectivos**

Um ponto importante ainda a referir passa pelo facto dos níveis de testosterona diminuírem com a idade em resultado tanto de factores gonadais como hipotalâmico-hipofisários, com um declínio médio de cerca de 1-2% por ano [2].

Pela pertinência do tema, bem como pela inexistência de dados em Portugal, este estudo pretende determinar a incidência de hipogonadismo numa população de doentes do sexo masculino com a infecção por VIH e caracterizar as suas manifestações clínicas.

## MÉTODOS

### Seleccção da amostra, dados e definições

Foram incluídos no estudo indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 18 anos, seropositivos para o VIH, seguidos em Consulta Externa de Imunodeficiências do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP), durante dois meses sequencias, em 2012. Quatro doentes com diagnóstico prévio de hipogonadismo e/ou sob terapêutica com testosterona nos 3 meses anteriores foram excluídos.

Para cada caso foram recolhidos do processo clínico individual do doente (electrónico): idade, serotipo do VIH, estadiamento da infecção segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) [39]; doenças definidoras de SIDA eventualmente presentes; as contagens mais recentes de CD4, carga viral do VIH e, quando aplicável, do VHC; comorbilidades; e medicação actual.

No estudo da TARV, esta foi posteriormente dividida em cinco classes: inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors* – NRTI), inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors* – NNRTI), PI, inibidores da integrase (II) e inibidores de entrada (IE).

Para efeitos de estudo, as benzodiazepinas foram separadas dos restantes fármacos psicotrópicos pelo facto de não se considerar que provoque uma alteração dos níveis de testosterona tão marcada como a restante [40].

No índice de massa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>), além do seu valor absoluto, foram consideradas quatro categorias: magreza (IMC<18,5 Kg/m<sup>2</sup>), peso normal (IMC 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>), excesso de peso (IMC 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC≥30,0 Kg/m<sup>2</sup>) [41].

Com o objectivo de obter informações não disponíveis no processo clínico individual do doente (características sociodemográficas, peso, altura, dados sobre a infecção VIH) e pesquisar a existência de sintomas sugestivos de hipogonadismo, foi criado um questionário com base na literatura existente. Realizou-se previamente um pré-teste com 8 doentes seguidos em Consulta Externa de Disfunção Sexual no HSA-CHP, com o objectivo de identificar dificuldades de percepção e objectividade das questões. Mediante os resultados, o questionário foi alterado para uma linguagem mais simplificada (ver anexo).

Em relação à via de infecção do VIH, foram consideradas três categorias, mediante as respostas dos participantes: sexual, parentérica e desconhecida pelo doente.

Para efeitos de análise estatística, as respostas “sempre” e “frequentemente” foram agrupadas, bem como as respostas “algumas vezes”, “raramente” e “nunca”. As opções “muito pior” e “pior” foram categorizadas com “pior”.

A disfunção erétil (DE), definida como a incapacidade constante ou recorrente de obter ou manter uma erecção que permite a actividade sexual [42], foi considerada quando as respostas às questões sobre a frequência de erecção e erecção suficiente para a relação sexual incluíam as opções “Muito Pior” ou “Pior”.

### **Diagnóstico e classificação do hipogonadismo**

Para diagnosticar e classificar o hipogonadismo, foram doseados, por punção venosa matinal, a TT, TL, FSH, LH e PRL.

A TL foi doseada por radioimunoensaio (*radioimmunoassay* - RIA) com *kits Coat-A-Count Free Testosterone* (Cobra II [Packard]), com coeficientes de variação intra-ensaio de 17,3% a 0,60 pg/mL e 4,9% a 28 pg/mL (n=12 amostras), e com 3 níveis de coeficientes de variação inter-ensaio (18,3%, 8,5% e 8,0%). Os intervalos referência (IR) foram ajustados para o sexo e idade e apresentados em pg/mL.

As restantes medições foram realizadas por imunoensaio por electroquimioluminescência (*electrochemiluminescence immunoassay* – ECLIA) (Modular Analytics E170 [Eclisys]), todas com dois níveis de coeficientes de variação intra-ensaio: TT com 0,8% e 0,6% (IR: 2,0-8,0 ng/mL); FSH com 1,5% e 1,3% (IR: 1,5-12,4 mUI/mL); LH com 0,8% e 0,6% (IR: 1,7-8,6 mUI/mL); e PRL com 0,9% e 0,8% (IR: 4,04-15,2 ng/mL).

O diagnóstico de hipogonadismo foi assumido nos indivíduos com níveis de TT ou TL abaixo dos respectivos intervalos de referência.

### **Ética**

O presente estudo obteve parecer favorável do Conselho de Administração; Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação/DEFI; Direcção Clínica; Serviço de Informação de Gestão e Comissão de Ética para a Saúde do CHP.

Foi obtido consentimento informado de todos os participantes no estudo.

## **Análise Estatística**

Os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 20.0).

As variáveis categóricas analisadas foram descritas em número absoluto e percentagens. As variáveis quantitativas foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão, ou mediana nas situações com um número muito reduzido de indivíduos. Quando pertinente, foi também apresentada a gama.

As proporções foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado de *Pearson*, com correcção para a continuidade sempre que os pressupostos eram verificados, ou por meio do teste exacto de *Fisher*. Foram estimados, para algumas proporções, intervalos de confiança de 95% (IC 95%) de acordo com o procedimento de *Wilson* com correcção para a continuidade [43, 44]. As variáveis quantitativas foram comparadas através do teste de *Mann-Whitney* devido ao reduzido tamanho da amostra.

Todos os testes foram bilaterais e o nível de significância adoptado foi de 0,05.

Não se verificaram os pressupostos necessários à realização de testes estatísticos em algumas variáveis, pelo facto de a amostra ser demasiado pequena.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram realizadas consultas a 32,3% (n=104/322) da população de indivíduos do sexo masculino seropositivos para o VIH, seguidos em Consulta Externa. Destes 104 doentes, 61 aceitaram participar (58,7%) e 52 foram incluídos de acordo com os critérios propostos (16,1% da população total em questão).

O diagnóstico de hipogonadismo foi efectuado em 13,5% (n=7; IC 95% 6,0-26,4) dos doentes e 57,1% (n=4) foram classificados como tendo hipogonadismo hipogonadotrófico.

Na tabela II estão descritas as características sociodemográficas dos sujeitos do estudo, tendo em conta o diagnóstico de hipogonadismo.

**Tabela II - Características sociodemográficas**

	Hipogonadismo				Total	
	Sim (n=7; 13,5%)		Não (n=45; 86,5%)		N	(%)
	n	(%)	n	(%)		
<b>Idade, média</b>	48,7 ± 12,1		43,6 ± 9,2		44,3 ± 9,7	
<b>Estado civil</b>						
Casado	2	(28,6)	17	(37,8)	19	(36,5)
União de facto	2	(28,6)	3	(6,7)	5	(9,6)
Solteiro	2	(28,6)	21	(46,7)	23	(44,2)
Divorciado	1	(14,3)	2	(4,4)	3	(5,8)
Separado	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Viúvo	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
<b>Agregado familiar</b>						
Sozinho	2	(28,6)	16	(35,6)	18	(34,6)
Acompanhado	5	(71,4)	29	(64,4)	34	(65,4)
<b>Habilitações literárias</b>						
<1º ciclo	2	(28,6)	7	(15,6)	9	(17,3)
1º ciclo	0	(0,0)	5	(11,1)	5	(9,6)
2º ciclo	1	(14,3)	7	(15,6)	8	(15,4)
3º ciclo	2	(28,6)	8	(17,8)	10	(19,2)
Secundário	1	(14,3)	10	(22,2)	11	(21,2)
Bacharelato	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Licenciatura	0	(0,0)	5	(11,1)	5	(9,6)
Pós-Universitário	1	(14,3)	3	(6,7)	4	(7,7)
<b>Actividade profissional</b>						
Activo	6	(85,7)	23	(51,1)	29	(55,8)
Desempregado	0	(0,0)	15	(33,3)	15	(28,8)
Baixa	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Reformado	1	(14,3)	7	(15,6)	8	(15,4)

A média de idades foi de  $44,3 \pm 9,7$  anos (gama 25-69 anos) na amostra total. Quando comparados os dois grupos (hipogonadismo *versus* eugonadismo), o primeiro evidenciou uma idade média mais avançada, apesar de não ser atingida significância estatística (gamas: 37-69 vs. 25-67 anos;  $P=0,303$ ).

Nos restantes aspectos sociodemográficos, o perfil parece ser semelhante em ambos os grupos. Os estados civis mais frequentes foram casado ou solteiro. Relativamente às habilitações literárias e estado profissional, a generalidade tem formação correspondente ao 3º ciclo ou ao ensino secundário, e é profissionalmente activa.

O IMC, comorbilidades e medicação actualmente realizada pelos indivíduos, com a excepção da TARV, encontram-se descritos na tabela III.

Na amostra em geral, constatou-se uma predominância de indivíduos com valores de IMC normais (59,6%). Quando comparadas as médias dos doentes com e sem hipogonadismo, observou-se um IMC mais elevado no primeiro grupo ( $26,4 \pm 3,8$  vs.  $23,7 \pm 3,1$  Kg/m<sup>2</sup>;  $P=0,056$ ). Do mesmo modo, a percentagem de indivíduos com  $IMC \geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> foi tendencialmente superior no grupo com hipogonadismo (71,4% vs. 31,1%;  $P=0,085$ ). Quando efectuada a comparação dos IMC entre os casos de hipogonadismo hipogonadotrófico *versus* hipergonadotrófico, não se encontraram diferenças.

Foi possível verificar que 30,8% ( $n=16$ ) dos doentes têm hepatite C. Destes, apenas dois têm hipogonadismo, ambos com carga viral detectável para o VHC (apenas um com valor disponível, 1930000 cópias/mL). Dos restantes, 4 (36,4%) possuíam carga viral detectável (mediana 96750 cópias/mL; gama 4280-290000 cópias/mL).

No que respeita à medicação realizada excluindo a TARV, os doentes com hipogonadismo utilizavam com maior frequência fármacos psicotrópicos (excepto benziodazepinas) (42,9%,  $n=3$  vs. 15,6%,  $n=7$ ). Nenhum dos doentes se encontrava a realizar terapêutica com cetoconazole, acetato de megestrol, cimetidina, ganciclovir ou esteróides anabólicos. Um doente estava sob terapêutica com  $\beta$ -bloqueadores, não sendo um dos casos com hipogonadismo. Contudo, apresentava valores de TT e TL no limiar baixo do normal (3,42 ng/mL e 6,67pg/mL, respectivamente).

Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos com e sem hipogonadismo no que respeita às comorbilidades e medicação realizada ( $P>0,120$ ).

A tabela IV caracteriza os parâmetros relacionados com a infecção por VIH. Objectiva-se uma indiscutível predominância do serotipo 1 do VIH.

**Tabela III - IMC, comorbilidades e medicação realizada**

	Hipogonadismo				Total	
	Sim (n=7; 13,5%)		Não (n=45; 86,5%)		N	(%)
	n	(%)	n	(%)		
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>). média</b>	26.4 ± 3.8		23.7 ± 3.1		24.1 ± 3.3	
Magreza	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
Normal	2	(28,6)	29	(64,4)	31	(59,6)
Excesso de peso	5	(71,4)	14	(31,1)	19	(36,5)
Obesidade	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
<b>Comorbilidades</b>						
Hepatite C	2	(28,6)	14	(31,1)	16	(30,8)
Hepatite B	1	(14,3)	7	(15,6)	8	(15,4)
Dislipidemia	1	(14,3)	9	(20,0)	10	(19,2)
DM	1	(14,3)	2	(4,4)	3	(5,8)
HTA	1	(14,3)	3	(6,7)	4	(7,7)
Outras doenças CV	0	(0,0)	1	(2,2)	1	(1,9)
Síndrome depressiva	2	(28,6)	5	(11,1)	7	(13,5)
Outra patologia psiquiátrica	0	(0,0)	5	(11,1)	5	(9,6)
Outras	4	(57,1)	22	(48,9)	26	(50,0)
<b>Medicação</b>						
Metadona	1	(14,3)	4	(8,9)	5	(9,6)
Antidislipidémicos	2	(28,6)	7	(15,6)	9	(17,3)
Antihipertensores	1	(14,3)	3	(6,7)	4	(7,7)
ADO/Insulina	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
Benzodiazepinas	2	(28,6)	6	(13,3)	8	(15,4)
Outra medicação psicotrópica	3	(42,9)	7	(15,6)	10	(19,2)
Antibacilares	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
Antivirais VHC	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Antivirais VHB	0	(0,0)	0	(0,0)	(0,0)	(0,0)
Outra	2	(28,6)	17	(37,8)	19	(36,5)

IMC, Índice de massa corporal; DM, Diabetes *mellitus*; HTA, hipertensão arterial; CV, cardiovascular; ADO, antidiabéticos orais; VHC, vírus da hepatite C; VHB, vírus da hepatite B.

No grupo hipogonadal, nenhuma das vias de infecção do VIH se destaca, enquanto que no grupo oposto a via sexual prepondera (57,8%).

Em média, os doentes apresentaram 9,4 ± 6,5 anos de infecção por VIH, não se observando diferenças entre o grupo com e sem hipogonadismo (P=0,618).

As doenças definidoras de SIDA mais frequentes foram a tuberculose (n=7) e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (n=2), não se observando nenhum caso de síndrome consumptiva.

A distribuição da amostra pelo estadiamento CDC, tendo em conta o diagnóstico de hipogonadismo, pareceu ser semelhante (P=0,233), o mesmo acontecendo nos 17 indivíduos com SIDA, em que apenas um indivíduo apresentou hipogonadismo (P=0,404).



Relativamente à contagem de células CD4, a maioria apresentou valores superiores a 500/mm<sup>3</sup> (55,8%), tendo os doentes hipogonadaís valores médios de 699,7 ± 328,8/mm<sup>3</sup> (gama 210-1067/mm<sup>3</sup>). Esta contagem diminui nos doentes classificados com eugonadismo para 570,0 ± 329,0/mm<sup>3</sup> (gama de 57-1627/mm<sup>3</sup>), apesar de sem significância estatística (P=0,223).

**Tabela IV - Parâmetros relacionados com a infecção VIH**

	Hipogonadismo				Total	
	Sim (n=7; 13,5%)		Não (n=45; 86,5%)		N	(%)
	n	(%)	n	(%)		
Tipo VIH						
VIH-1	7	(100,0)	43	(95,6)	50	(96,2)
VIH-2	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
Via de infecção						
Sexual	3	(42,9)	26	(57,8)	29	(55,8)
Parentérica	3	(42,9)	14	(31,1)	17	(32,7)
Desconhecida	1	(14,3)	5	(11,1)	6	(11,5)
Anos infecção, média	7,7 ± 5,2		9,7 ± 6,7		9,4 ± 6,5	
Estadiamento CDC						
A1	4	(57,1)	17	(37,8)	21	(40,4)
A2	2	(28,6)	10	(22,2)	12	(23,1)
A3	0	(0,0)	2	(4,4)	2	(3,8)
B1	0	(0,0)	1	(2,2)	1	(1,9)
B2	0	(0,0)	1	(2,2)	1	(1,9)
B3	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
C1	1	(14,3)	6	(13,3)	7	(13,5)
C2	0	(0,0)	7	(15,6)	7	(13,5)
C3	0	(0,0)	1	(2,2)	1	(1,9)
CD4/mm <sup>3</sup>						
≥500	5	(71,4)	24	(53,3)	29	(55,8)
200-499	2	(28,6)	17	(37,8)	19	(36,4)
<200	0	(0,0)	4	(8,9)	4	(7,7)
Virémia do VIH (cópias/mL)						
Suprimido	6	(85,7)	27	(60,0)	33	(63,5)
Não suprimido	1	(14,3)	18	(40,0)	19	(36,5)
TARV						
Sim	6	(85,7)	39	(86,7)	45	(86,5)
NRTI	6	(100,0)	37	(94,9)	43	(95,6)
NNRTI	6	(100,0)	20	(51,3)	26	(57,8)
PI	2	(33,3)	20	(51,3)	22	(48,9)
II	0	(0,0)	1	(2,6)	1	(2,2)
IE	0	(0,0)	1	(2,6)	1	(2,2)
Não	1	(14,3)	6	(13,3)	7	(13,5)

VIH, Vírus da Imunodeficiência Humana; CDC, Centro de Controlo e Prevenção de Doenças; TARV, Terapêutica antiretroviral; NRTI, Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa; NNRTI, Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa; PI, Inibidores da protease; II, Inibidores da ntegrase; IE, Inibidores de entrada

Dos doentes com virémia do VIH não suprimida (n=19; 36,5%), esta era, em média, de 57032 cópias/mL (mediana 2490 cópias/mL; gama 20-271000 cópias/mL). Destes, um tinha hipogonadismo e apresentava uma carga viral de 149000 cópias/mL.

Quando estudados os doentes com e sem hipogonadismo no que respeita à TARV (sob TARV vs. sem TARV), não foi verificada associação (P=1,000). O mesmo aconteceu quando estudadas as diferentes classes farmacológicas individualmente (P>0,665), exceptuando a classe dos NNRTI (hipogonadismo vs. eugonadismo: 100% [n=6] vs. 51,3% [n=20]; P=0,032).

A sintomatologia relacionada com a clínica do hipogonadismo aferida no questionário submetido aos doentes é apresentada na tabela V, sendo que não são demonstradas diferenças significativas em quaisquer dos parâmetros (P>0,235).

**Tabela V-** Características clínicas que pioraram e variação de peso nos últimos 3 meses

	Hipogonadismo				Total	
	Sim (n=7; 13,5%)		Não (n=45; 86,5%)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Sintomas</b>						
Sonolência pós-prandial	0	(0,0)	7	(15,6)	7	(13,5)
Energia	1	(14,3)	4	(8,9)	5	(9,6)
Força muscular	2	(28,6)	6	(13,3)	8	(15,4)
“Alegria de viver”	2	(28,6)	5	(11,1)	7	(13,5)
Irritação	2	(28,6)	12	(26,7)	14	(26,9)
Capacidade desporto	0	(0,0)	4	(8,9)	4	(7,7)
Performance	1	(14,3)	5	(11,1)	6	(11,5)
Desejo sexual	1	(14,3)	7	(15,6)	8	(15,4)
Frequência erecção*	2	(33,3)	8	(17,8)	10	(19,6)
Relação sexual completa*	2	(33,3)	6	(13,3)	8	(15,7)
Capacidade ejaculação*	1	(16,7)	4	(8,9)	5	(9,8)
Satisfação geral vida sexual	2	(28,6)	7	(15,6)	9	(17,3)
<b>Variação peso</b>						
Sim	2	(28,6)	22	(48,9)	24	(46,2)
Aumento	0	(0,0)	10	(45,5)	10	(41,7)
Diminuição	2	(100,0)	12	(54,5)	14	(58,3)
Não	5	(71,4)	23	(51,1)	28	(53,8)

\*n=51

A DE foi diagnosticada em 21,6% (n=11; IC 95% 11,8-35,7) dos indivíduos e, quando comparados os grupos hipogonadismo *versus* eugonadismo, não se constataram diferenças (33,3% vs. 20,0%; P=0,598).

No que respeita à variação de peso nos últimos 3 meses (tabela V), os dois casos de variação de peso que ocorreram nos doentes com hipogonadismo foram de diminuição de 10,0 e 5,0 Kg, respectivamente.

Os resultados das determinações laboratoriais realizadas aos doentes são apresentados na tabela VI. Os valores de TT e TL foram significativamente menores nos indivíduos com hipogonadismo ( $P=0,003$  e  $P<0,001$ , respectivamente).

**Tabela VI - Dados analíticos relativos ao hipogonadismo**

	Hipogonadismo				Total	
	Sim (n=7; 13,5%)		Não (n=45; 86,5%)			
	Média	Gama	Média	Gama	Média	Gama
<b>TT (ng/mL)</b>	3,86±1,09	2,66-5,33	6,32±2,43	3,42-12-58	6,14±2,6	2,66-15,00
<b>TL (pg/mL)</b>	5,52±0,72	4,45-6,33	10,66±2,82	6,67-16,77	10,30±3,	4,45-20,47
<b>FSH (mUI/mL)</b>	12,00±10,72	1,90-29,20	5,36±2,68	1,80-14,70	5,83±4,9	1,80-29,20
<b>LH (mUI/mL)</b>	6,23±3,67	1,20-12,00	5,89±3,60	2,30-19,70	5,88±3,1	1,20-19,70
<b>PRL* (ng/mL)</b>	12,66±8,61	3,00-27,10	8,83±4,95	2,10-23,60	9,57±5,8	2,10-27,10

\* Total= 36: Sim (n=7, 19,4%); Não (n=29, 80,6%).

TT, testosterona total; TL, testosterona livre; FSH, hormona foliculo-estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina

Dos 4 doentes com hipogonadismo hipogonadotrófico, os valores de PRL apresentaram uma mediana de 7,15 ng/mL (gama de 3,00-27,10 ng/mL), com apenas um indivíduo com hiperprolactinémia (PRL 27,10 ng/mL; FSH 3,70 mUI/mL; LH 5,10 mUI/mL).

Os valores de TT foram mais elevados nos doentes com SIDA ( $7,39 \pm 3,41$  ng/mL; gama 3,41-15,00 ng/mL) quando comparados com os restantes ( $5,54 \pm 1,92$  ng/mL; gama 2,66-10,61 ng/mL), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $P=0,046$ ). O mesmo não aconteceu com a TL, que apresenta valores médios semelhantes nos dois grupos ( $10,52 \pm 3,71$  [gama 4,45-16,77 pg/mL] vs.  $10,20 \pm 3,20$  pg/mL [4,82-20,47 pg/mL]).

Os dois doentes com hipogonadismo que apresentaram TT diminuída tinham, concomitantemente, diminuição da TL. Dos 5 indivíduos com TT normal e TL abaixo do nível mínimo de referência, dois apresentavam valores de TT no terço inferior do intervalo de referência (2,93 e 4,13 ng/mL).

## DISCUSSÃO

A incidência de casos com hipogonadismo neste estudo foi de 13,5% (IC 95% 6,0-26,4). Apesar da heterogeneidade dos critérios e métodos de diagnóstico, vários estudos apresentam uma percentagem que vai de encontro a este resultado [14-16, 21]. Da mesma forma, a presença de uma maioria de casos de hipogonadismo hipogonadotrófico (57,1%) corrobora grande parte da literatura [7, 13, 14, 16, 19, 24, 36].

Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas relativas à idade dos indivíduos, resultado que é variável nos restantes estudos existentes [13, 14, 17, 45]. Contudo, não seria de surpreender uma tendência no sentido dos indivíduos com hipogonadismo serem mais velhos já que, na própria população em geral, os níveis de testosterona diminuem com a idade [2].

Diversos estudos apresentaram associação entre o aumento do IMC e o hipogonadismo [10, 14, 17, 18, 37]. De facto, verificou-se, neste trabalho, uma tendência com significância marginal para um IMC superior nos doentes com hipogonadismo ( $26,4 \pm 3,8$  vs.  $23,7 \pm 3,1$  Kg/m<sup>2</sup>; P=0,056). Estes resultados parecem contrariar a ideia da era pré-TARV na qual o hipogonadismo estaria mais associado à síndrome consumptiva [7-9, 24, 26], sendo que esta associação seria possivelmente mediada por outros mecanismos. Na era pré-TARV existia uma prevalência muito superior de doentes em estadios avançados, com infecções oportunistas e cargas virais muito elevadas, correspondendo a estados de doença aguda que, como é conhecido, está associada a uma diminuição dos níveis de testosterona [2]. Actualmente sabe-se que, na população geral, estes níveis diminuem com a obesidade e a resistência à insulina. O facto de muitos doentes na era pós-TARV apresentarem adiposidade visceral aumentada e insulinoresistência, como parte da síndrome de lipodistrofia, pode justificar a diminuição dos níveis de testosterona observada neste trabalho e nos restantes estudos [4]. Adicionalmente é também defendida uma marcada associação entre o aumento do IMC e, especificamente, o hipogonadismo hipogonadotrófico, sendo propostos o aumento da aromatização da testosterona em estradiol no tecido adiposo, a insulinoresistência e a produção de citocinas inflamatórias pelos adipócitos como candidatos causais à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise [46]. No entanto, não foi verificada qualquer associação neste estudo.

Nos casos com hipogonadismo, não foi demonstrado um maior número de doentes com síndrome depressiva, o mesmo ocorrendo em relação às questões sobre a “alegria de viver” e irritação. Estes resultados não vão de encontro a estudos que defendem uma associação entre a depressão e o hipogonadismo [18, 47]. Esta

divergência pode dever-se ao facto de nesses serem geralmente utilizadas escalas validadas de depressão, enquanto que neste trabalho, o diagnóstico foi pesquisado no processo clínico do doente e o questionário apresentava apenas duas questões relativas a sintomas depressivos. Assim, aconselha-se a utilização de escalas de depressão validadas, na tentativa de ser atingida uma maior sensibilidade e especificidade, tendo sempre em conta a maior prevalência de sintomas depressivos na população VIH positiva de base.

Alguns estudos recentes têm proposto uma relação desta disfunção com a síndrome metabólica, insulinoresistência e consequente progressão para diabetes e doenças cardiovasculares graves [14, 16]. Apesar dos resultados deste estudo não irem de encontro a esta associação, sendo o tamanho da amostra um factor limitante, deve incentivar-se uma maior sensibilização dos clínicos para o seu diagnóstico precoce, uma vez que a suplementação precoce com testosterona pode limitar estes desfechos adversos além das restantes vantagens no controlo da sintomatologia de défice de androgénios.

Dois casos com hipogonadismo tinham hepatite C e carga viral detectável do respectivo vírus. Como foi já referido, esta comorbilidade apresenta-se como um factor confundidor já que pode condicionar uma diminuição dos níveis de testosterona [18, 32]. De assinalar é o facto de nenhum dos doentes com hepatite C se encontrar sob terapêutica antiviral, possuindo 46,2% carga viral detectável do VHC. Apesar de actualmente estes doentes não apresentarem diagnóstico de hipogonadismo, cargas virais sustentadamente elevadas para o VHC podem condicionar um desenvolvimento futuro desta alteração endócrina [2], sendo importante o controlo da infecção.

Apenas um doente se encontrava sob terapêutica com  $\beta$ -bloqueadores não sendo um dos casos com hipogonadismo. Contudo, o facto de apresentar valores de TT e TL no limiar baixo do normal, faz questionar a hipótese de um subdiagnóstico pelo facto de este fármaco poder elevar ambos os níveis da TT e TL [29].

À semelhança de outros estudos, não foram encontradas diferenças no que respeita à duração de infecção por VIH, estadiamento CDC, contagens de CD4, virémia do VIH (supressão vs. não supressão) e TARV entre indivíduos com e sem hipogonadismo [13, 14, 16-19, 21, 47]. A única excepção das classes da TARV ocorreu nos NNRTI, não existindo literatura que vá de encontro a este resultado. Não sendo conhecidos mecanismos fisiopatológicos que associem este fármaco a uma menor incidência de hipogonadismo, este achado poderá ser consequência do reduzido tamanho da amostra.

As respostas às questões sobre a sintomatologia do hipogonadismo não ajudaram a diferenciar os casos de hipogonadismo dos que não apresentaram a síndrome. A inespecificidade dos seus sinais e sintomas bem como a sobreposição de

alguns com a síndrome depressiva e patologias crónicas pode ser justificativa. Deste modo, e à semelhança de outros autores, é desaconselhado o uso de questionários como ferramenta de rastreio da síndrome pela sua reduzida sensibilidade e especificidade [14, 16, 31, 32].

Quando analisada a DE, 21,6% (IC 95% 11,8-35,7%) dos indivíduos apresentaram esta patologia, resultado que é superior ao da população geral em Portugal (13%) [48]. Também diversos estudos encontraram uma maior percentagem de indivíduos com DE nos doentes com VIH em relação à população geral. No entanto, negam uma associação com o hipogonadismo [7, 14, 16-18], facto que pode ser apoiado por este trabalho. Possíveis justificações detêm-se num provável incremento das causas psicológicas como etiologia da DE no doente com VIH, em comparação com a população geral e num possível, mas controverso, papel por parte da TARV [49].

Tanto a TT como a TL foram significativamente menores nos doentes com hipogonadismo *versus* eugonadismo, contrariamente a Grinspoon *et al*, que apenas mostrou diferenças na TL [47]. No entanto, uma maior proporção de diagnósticos foi efectuada com a TL, facto previsível tendo em conta o possível aumento da SHBG na infecção por VIH [2]. No caso dos dois doentes com valores de TT abaixo do normal, também os níveis de TL eram inferiores aos respectivos limites de referência. Assim, poderá eventualmente colocar-se a hipótese de se utilizar apenas o doseamento da TL, apesar desta proposta ser sempre discutível tendo em conta a controvérsia existente entre as metodologias do doseamento da TL, com o método de RIA a ser frequentemente descrito como menos fidedigno que o de diálise de equilíbrio [2]. Não obstante, a maioria da literatura utilizou o primeiro método [7, 12, 16, 19, 21, 47].

Outra problemática referente ao diagnóstico passa pelo número de medições que deve ser efectuada para confirmar o diagnóstico. Apesar de na população geral ser defendida uma segunda medição de TT para confirmação [2], neste trabalho foi assumido o diagnóstico com apenas uma medição pelo facto de ser adicionalmente doseada a TL. O mesmo aconteceu com grande parte dos estudos na área [15, 30, 46, 50], tendo um realizado apenas o doseamento da TL [19], e outros apenas a TT [13-15, 17, 18, 37].

No que diz respeito aos doentes com SIDA, o facto de os valores de TT terem sido significativamente mais elevados contraria os restantes resultados e literatura existente, apesar de o mesmo não ter ocorrido com a TL. São necessários estudos com um maior número de participantes para tentar clarificar esta questão.

Factores confundidores como a hepatite C, metadona e fármacos psicotrópicos deverão ser controlados em estudos ulteriores. Outros possíveis elementos que

interferem com os níveis de testosterona deverão averiguados, nomeadamente a função hepática e o consumo de drogas ilícitas.

O facto de parte da informação ter sido obtida através de um questionário pode ter constituído um viés de relato. Contudo, no que respeita o peso e a altura, estes eram medidos momentos antes da consulta, por um enfermeiro, o que diminui a probabilidade dos valores dados pelos doentes não serem verdadeiros. Relativamente à data do diagnóstico da infecção VIH, tendo em conta a dimensão e implicação do que é ser seropositivo, o seu diagnóstico foi um evento marcante na vida da maioria dos doentes e, por isso, facilmente recordado. Quanto à sintomatologia sugestiva de hipogonadismo, o facto de ser sempre prestada a possibilidade de esclarecimento de qualquer dúvida no preenchimento do questionário, contribuiu para uma diminuição do viés.

Apenas foram conduzidos para o estudo 58,7% dos indivíduos que tiveram consulta no período em que o estudo decorreu. A justificação para a perda dos restantes prendeu-se essencialmente com dificuldades na logística do estudo, bem como à carga de trabalho elevada dos respectivos Médicos Assistentes que limitou a sua contribuição a 100 % neste trabalho extra. Este facto, adicionado à reduzida duração do estudo, contribuiu para uma diminuição do tamanho da amostra. Além disso, um outro possível viés tratou-se da conveniência da amostra. No entanto, o tipo de doentes que tiveram consulta durante o período de tempo em que o estudo ocorreu não deverá diferir dos restantes meses uma vez que não é efectuado qualquer agrupamento específico de doentes (idade, sexo, comorbilidades, estadio, etc) ao longo do tempo. Assim, a incidência encontrada neste trabalho poderá aproximar-se à generalidade da população do HSA-CHP.

Posto isto, este estudo permitiu fornecer um primeiro indicador da incidência do hipogonadismo nos doentes seropositivos para o VIH do HSA-CHP que aponta para um valor superior à população geral. Adicionando a inespecificidade da sua sintomatologia, propõe-se a possibilidade de rastrear estes doentes, apesar de actualmente este apenas estar preconizado para doentes com síndrome consumptiva [2].

Tendo em conta a pertinência do assunto, é aconselhada a execução de novos estudos no sentido de abranger toda a população da instituição, idealmente com um grupo controlo (seronegativo para o VIH) para comparação directa, de forma a permitir a obtenção de conclusões mais fidedignas.

## CONCLUSÃO

Este trabalho verificou uma incidência aumentada de casos com hipogonadismo nos doentes do sexo masculino com infecção por VIH, apesar do bom estado geral da maioria da amostra. Haverá uma provável tendência para o aumento de casos, justificado pela sobrevida cada vez maior dos doentes com VIH.

Assim, deverá ser apoiada uma sensibilização dos Médicos para o diagnóstico precoce desta síndrome endócrina, uma vez que o seu tratamento apresenta vantagens claras no controlo da sintomatologia e possivelmente na diminuição de factores de risco cardiovasculares e diabetes.

Não obstante e apesar da grande quantidade de estudos internacionais existentes, há ainda muitos campos a explorar, sendo necessários mais estudos sobre esta relação do hipogonadismo com a infecção pelo VIH, inclusivamente em Portugal.



## AGRADECIMENTOS

À Dr.<sup>a</sup> Ana Reinas, por me ter aceite como sua pupila apesar do ritmo frenético do seu trabalho, pela paciência, acompanhamento, experiência e conhecimentos que contribuíram para elaboração desta Tese de Mestrado.

Ao Professor Doutor Carlos Vasconcelos, por ter possibilitado a execução deste estudo, pela vasta experiência, interesse e entusiasmo relativo ao tema sempre presentes.

Aos Médicos da Unidade de Imunologia Clínica bem como às Enfermeiras da Consulta Externa, pela colaboração incansável sem os quais o estudo não teria sido exequível.

Ao Professor Doutor João Amado pelo apoio e prontidão no esclarecimento qualquer dúvida relativa ao desenho do estudo.

À Professora Doutora Margarida Cardoso pela infindável disponibilidade, apoio e paciência para responder a todas as questões relativas à metodologia e análise estatística dos dados.

Ao Dr. Nuno Louro pela disponibilidade e colaboração que permitiu a realização do pré-teste do questionário.

Aos doentes, pela paciência e disponibilidade que demonstraram na participação do estudo.

À minha família e amigos, sempre presentes com o seu amor, apoio, carinho, dedicação e conselho.

A todas as pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para execução desta Tese de Mestrado.

A Deus, pois é Ele o meu grande pilar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*. 2010 [cited 2012; Available from: [http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf).
2. Bhasin, S., et al., *Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2536-59.
3. Lopes, A.F., et al., *Terapêutica hormonal de substituição no homem*. Rev Port End Diab Metab, 2010. **5**(2): p. 125-136.
4. Schambelan, M. and M. Weinberg, *Hypogonadism in HIV-infected males*, in UpToDate, J.G. Bartlett, Editor 2012, UpToDate: Waltham, MA.
5. Handelsman, D.J. and J.D. Zajac, *11: Androgen deficiency and replacement therapy in men*. Med J Aust, 2004. **180**(10): p. 529-35.
6. Croxson, T.S., et al., *Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **68**(2): p. 317-21.
7. Dobs, A.S., et al., *Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus*. Am J Med, 1988. **84**(3 Pt 2): p. 611-6.
8. Grinspoon, S., et al., *Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4051-8.
9. Raffi, F., et al., *Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study*. AIDS, 1991. **5**(6): p. 729-33.
10. Coodley, G.O., et al., *Endocrine function in the HIV wasting syndrome*. J Acquir Immune Defic Syndr, 1994. **7**(1): p. 46-51.
11. Dobs, A.S., et al., *Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4108-12.
12. Laudat, A., et al., *Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts*. Eur J Endocrinol, 1995. **133**(4): p. 418-24.
13. Collazos, J. and M. Esteban, *Has prolactin a role in the hypogonadal status of HIV-infected patients?* J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic), 2009. **8**(1): p. 43-6.
14. Crum-Cianflone, N.F., et al., *Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV*. AIDS Patient Care STDS, 2007. **21**(1): p. 9-19.
15. Kopicko, J.J., et al., *Characteristics of HIV-infected men with low serum testosterone levels*. Int J STD AIDS, 1999. **10**(12): p. 817-20.
16. Moreno-Perez, O., et al., *The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males*. J Sex Med, 2010. **7**(8): p. 2873-83.
17. Rochira, V., et al., *Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28512.
18. Klein, R.S., et al., *Androgen levels in older men who have or who are at risk of acquiring HIV infection*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(12): p. 1794-803.
19. Wunder, D.M., et al., *Androgen and gonadotropin patterns differ in HIV-1-infected men who develop lipoatrophy during antiretroviral therapy: a case-control study*. HIV Med, 2008. **9**(6): p. 427-32.
20. Vance, D.E., et al., *Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life*. J Assoc Nurses AIDS Care, 2011. **22**(1): p. 17-25.

21. Rietschel, P., et al., *Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2000. **31**(5): p. 1240-4.
22. Araujo, A.B., et al., *Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4241-7.
23. Brown, T.T., *The effects of HIV-1 infection on endocrine organs*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(3): p. 403-13.
24. Poretsky, L., S. Can, and B. Zumoff, *Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men*. Metabolism, 1995. **44**(7): p. 946-53.
25. Crum, N.F., et al., *A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management*. AIDS Patient Care STDS, 2005. **19**(10): p. 655-71.
26. Grinspoon, S.K. and J.P. Bilezikian, *HIV disease and the endocrine system*. N Engl J Med, 1992. **327**(19): p. 1360-5.
27. Mylonakis, E., P. Koutkia, and S. Grinspoon, *Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(6): p. 857-64.
28. Lo, J.C. and M. Schambelan, *Reproductive function in human immunodeficiency virus infection*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2338-43.
29. Harman, S.M., et al., *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 724-31.
30. Dube, M.P., et al., *Effects of potent antiretroviral therapy on free testosterone levels and fat-free mass in men in a prospective, randomized trial: A5005s, a substudy of AIDS Clinical Trials Group Study 384*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(1): p. 120-6.
31. Moreno-Pérez, O., A.M.P. Alfonso, and J. Portilla, *Hipogonadismo, disfunción eréctil y disfunción endotelial en varones con infección de la inmunodeficiencia humana*. Med Clin (Barc), 2009. **132**(8): p. 311-321.
32. Cotter, A.G. and W.G. Powderly, *Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(3): p. 501-15.
33. Martin, M.E., et al., *Alterations in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid-binding globulin in HIV+patients*. J Endocrinol Invest, 1992. **15**(8): p. 597-603.
34. Wagner, G.J. and J.G. Rabkin, *Testosterone therapy for clinical symptoms of hypogonadism in eugonadal men with AIDS*. Int J STD AIDS, 1998. **9**(1): p. 41-4.
35. Aberg, J.A., et al., *Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(5): p. 651-81.
36. Arver, S., et al., *Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss*. J Androl, 1999. **20**(5): p. 611-8.
37. Meena, L.P., et al., *Endocrine changes in male HIV patients*. J Assoc Physicians India, 2011. **59**: p. 365-6, 371.
38. Wunder, D.M., et al., *Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy*. Antivir Ther, 2007. **12**(2): p. 261-5.
39. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
40. Misra, M., G.I. Papakostas, and A. Klibanski, *Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism*. J Clin Psychiatry, 2004. **65**(12): p. 1607-18; quiz 1590, 1760-1.
41. *BMI Classification*. [cited 2012; Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

42. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.
43. Wilson, E.B., *Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference*. J Am Stat Assoc, 1927. **22**: p. 209-12.
44. Newcombe, R.G., *Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods*. Stat Med, 1998. **17**(8): p. 857-72.
45. Wagner, G., J.G. Rabkin, and R. Rabkin, *Illness stage, concurrent medications, and other correlates of low testosterone in men with HIV illness*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. **8**(2): p. 204-7.
46. Tajar, A., et al., *Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(4): p. 1810-8.
47. Grinspoon, S., et al., *Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 60-5.
48. SPA, *Consenso Português para a avaliação e tratamento da Disfunção Erétil*, S.P.d. Andrologia, Editor 2006.
49. Collazos, J., *Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era*. AIDS Rev, 2007. **9**(4): p. 237-45.
50. Brockmeyer, N.H., et al., *Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men*. Horm Res, 2000. **54**(5-6): p. 294-5.

**ANEXO**

# QUESTIONÁRIO

N.º \_\_\_\_\_

No grupo de questões seguido de ☐, assinale com um (X) **apenas uma opção**.

**Peso:** \_\_\_\_\_ Kg

**Altura:** \_\_\_\_\_ m

## **Estado Civil:**

- |                                     |                                   |   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Casado     | <input type="checkbox"/> Solteiro | <input type="checkbox"/> União de Facto |
| <input type="checkbox"/> Divorciado | <input type="checkbox"/> Separado | <input type="checkbox"/> Viúvo          |

## **Habilitações literárias:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> < 4º ano escolaridade | <input type="checkbox"/> Ensino secundário (12º ano) |
| <input type="checkbox"/> 1º ciclo (4º ano)     | <input type="checkbox"/> Bacharelato                 |
| <input type="checkbox"/> 2º ciclo (6º ano)     | <input type="checkbox"/> Licenciatura                |
| <input type="checkbox"/> 3º ciclo (9º ano)     | <input type="checkbox"/> Pós-Universitário           |

**Profissão:** \_\_\_\_\_

- |                                 |                                       |                                |                                    |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Activo | <input type="checkbox"/> Desempregado | <input type="checkbox"/> Baixa | <input type="checkbox"/> Reformado |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|

## **Agregado Familiar:**

☐ Sozinho

Existe um prestador de cuidados? ☐ Sim ☐ Não

☐ Família ou outros (Nº elementos \_\_\_\_\_)

**Em que ano foi diagnosticado com a infecção pelo vírus VIH?**

---

**Qual foi o modo de infecção?**

☐ Via sexual

☐ Via sanguínea (injecção de drogas)

☐ Outra → Especifique: \_\_\_\_\_

**1. Nos últimos 3 meses, relativamente a sonolência após as refeições, notou-a:**

☐ Sempre

☐ Frequentemente

☐ Algumas vezes

☐ Raramente

☐ Nunca

**2. Nos últimos 3 meses, quanto à sua energia (vontade de sair de casa, passear, trabalhar, actividades extra, etc), sentiu-se:**

☐ Muito pior

☐ Pior

☐ Igual

☐ Melhor

☐ Muito melhor

**3. Nos últimos 3 meses, quanto à sua força e/ou capacidade física, sentiu-se:**

☐ Muito pior

☐ Pior

☐ Igual

☐ Melhor

☐ Muito melhor

**4. Nos últimos 3 meses, o seu peso:**

☐ Diminuiu → Quantos Kg? \_\_\_\_\_

☐ Manteve

☐ Aumentou → Quantos Kg? \_\_\_\_\_

**5. Nos últimos 3 meses, quanto à sua “alegria de viver”, sentiu-se:**

☐ Muito pior

☐ Pior

☐ Normal

☐ Melhor

☐ Muito melhor

**6. Nos últimos 3 meses, quanto a irritação, sentiu-se:**

☐ Muito pior

☐ Pior

☐ Normal

☐ Melhor

☐ Muito melhor

**7. Nos últimos 3 meses, quanto à sua capacidade para fazer desporto (incluindo as actividades de vida diária, caminhadas, etc), sentiu-se:**

☐ Muito pior    ☐ Pior    ☐ Normal    ☐ Melhor    ☐ Muito melhor

**8. Nos últimos 3 meses, quanto à sua capacidade para o trabalho (*performance*), sentiu-se:**

☐ Muito pior    ☐ Pior    ☐ Normal    ☐ Melhor    ☐ Muito melhor

**9. Nos últimos 3 meses, quanto ao seu desejo sexual, como o classificaria?**

☐ Muito pior    ☐ Pior    ☐ Normal    ☐ Melhor    ☐ Muito melhor

**10. Nos últimos 3 meses, o número de vezes que teve uma erecção (com qualquer tipo de estimulação), foi:**

☐ Muito menor    ☐ Menor    ☐ Sem alteração  
☐ Maior    ☐ Muito maior

**11. Nos últimos 3 meses, o número de vezes que as suas erecções foram suficientemente fortes para ter relações sexuais foi:**

☐ Muito menor    ☐ Menor    ☐ Sem alteração  
☐ Maior    ☐ Muito maior

**12. Nos últimos 3 meses, quando sexualmente estimulado, a capacidade que teve para ejacular foi:**

☐ Muito pior    ☐ Pior    ☐ Normal    ☐ Melhor    ☐ Muito melhor

**13. Nos últimos 3 meses, no geral, quanto à satisfação da sua vida sexual, sente-se:**

☐ Muito pior    ☐ Pior    ☐ Normal    ☐ Melhor    ☐ Muito melhor

Obrigado pela sua participação